



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN MEDICINA**

## **TÍTULO:**

CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE BIOPSIAS DE MÉDULA ÓSEA EN  
NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF BONE MARROW BIOPSIES IN  
MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

## **ALUMNO:**

Alvaro Martín Villanueva García

## **ASESOR:**

Dr. César Chian García

2018

## **Tabla de Contenidos**

• Resumen	Pág 3
• Abstract	Pág 4
• Introducción	Pág 5
• Materiales y Métodos	Pág 7
• Resultados	Pág 10
• Discusión	Pág 14
• Conclusiones	Pág 17
• Declaración de conflictos de interés	Pág 17
• Declaración de financiamiento	Pág 17
• Referencias Bibliográficas	Pág 17
• Anexos	Pág 19

**Resumen:**

El diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas ha tenido un gran avance debido al desarrollo de pruebas moleculares; sin embargo, se sigue considerando muy importante el estudio histológico de la médula ósea en el diagnóstico de estas entidades. El objetivo principal de este estudio es correlacionar el diagnóstico histológico de las biopsias de médula ósea en pacientes con neoplasias mieloproliferativas con el diagnóstico final realizado en base al correlato clínico y pruebas de laboratorio, así como describir las características histopatológicas de las biopsias de médula ósea. Para esto se evaluaron 38 biopsias de médula ósea siguiendo los parámetros de la OMS, observándose concordancia diagnóstica en el 57.8% de las muestras evaluadas; habiendo una mayor concordancia en los casos de mielofibrosis primaria y leucemia mieloide crónica. No se pudo identificar una característica histológica que defina de forma exclusiva una de las entidades; sin embargo, cuando evaluamos conjuntamente todas las características parece haber un conjunto de características que ayudan a diferenciar entre trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

**Palabras clave:** Neoplasias mieloproliferativas, Médula Ósea, Histopatología

**Abstract:**

The diagnosis of myeloproliferative neoplasms has had a great advance due to the development of molecular tests; however, the histological study of bone marrow in the diagnosis of these entities is still considered very important. The main objective of this study is to correlate the histological diagnosis of bone marrow biopsies in patients with myeloproliferative neoplasms with the final diagnosis made based on the clinical correlate and laboratory tests, as well as to describe the histopathological characteristics of the bone marrow biopsies. For this, 38 bone marrow biopsies were evaluated according to the WHO criteria, with a diagnostic agreement in 57.8% of the samples evaluated; there being a greater concordance in the cases of myelofibrosis and chronic myeloid leukemia. It was not possible to identify a histological characteristic that exclusively defines one of the entities; However, when we evaluate all the characteristics together, there seems to be a set of characteristics that help to differentiate between essential thrombocythemia and primary myelofibrosis.

Keywords: Myeloproliferative neoplasms, Bone marrow, Histopathology.

## **Introducción:**

Las neoplasias mieloproliferativas, antes llamadas enfermedades/síndromes mieloproliferativos, son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las cuales hay un exceso de producción de células [1]. La clasificación más reciente de las malignidades hematológicas propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) cambia el nombre de las enfermedades/síndromes mieloproliferativos a neoplasias mieloproliferativas [2]. Esta nueva clasificación refleja los cambios genéticos de tipo clonal, que son las características más resaltantes de este grupo de enfermedades. La característica clonal de las células madre hematopoyéticas de estas entidades favorecen su evolución a una falla agresiva de la médula ósea o a leucemia aguda [3].

Además, propone que la evaluación de la biopsia de médula ósea es un criterio mayor en los diagnósticos de mielofibrosis primaria y de trombocitemia esencial; y un criterio menor en el diagnóstico de policitemia vera.

La clasificación actual toma como base la presencia del cromosoma Philadelphia (anomalía del cromosoma 22 en la que este recibe una parte del cromosoma 9:  $t(9;22)(q34;q11)$ ); dividiéndolas de la siguiente manera:

- Cromosoma Philadelphia positivas: leucemia mieloide crónica
- Cromosoma Philadelphia negativas: policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis primaria.

Las entidades Philadelphia negativas tienen la particularidad de tener presente mutaciones en el gen janus quinasa 2 (JAK 2) y/o poseer el oncogén de la leucemia mieloproliferativa (MPL gen); además, los estudios en el gen de la calreticulina (CALR gen) han demostrado

su presencia en el 30 al 40% de los casos de trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria [4].

En esta clasificación se incluyen, además las siguientes enfermedades: leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica y mastocitosis, todas ellas de ocurrencia muy inusual [5].

En los pacientes con neoplasias mieloproliferativas, el incremento del número de células sanguíneas puede no causar ningún síntoma; sin embargo, el riesgo de trombosis y toda la clínica que la acompaña se encuentra aumentada en algunos tipos de neoplasias mieloproliferativas.

Actualmente con la mejora del acceso a pruebas moleculares como BCR-ABL, JAK2V617F, JAK2 Exón 12, oncogén MPL, CALR gen parte importante del diagnóstico se realiza de forma molecular; sin embargo, *“no se puede despreciar la importancia de la morfología de la médula ósea en el diagnóstico de trombocitosis esencial, especialmente al distinguirla de mielofibrosis primaria (en su estado prefibrótico) o de una policitemia vera enmascarada”* [6]. Cabe resaltar que antes del desarrollo de las pruebas moleculares la caracterización de la médula ósea era el único método diagnóstico para estas enfermedades. Lamentablemente esta caracterización tiene algunas limitaciones: 1) El diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas depende de varios parámetros y en ocasiones estos no son puntuales, sino la misma evolución del paciente 2) Las condiciones de toma, conservación y preparación de la muestra alteran la posibilidad de poder evaluar bien todos los parámetros; y 3) Esta caracterización es observador dependiente. El objetivo principal de este estudio es correlacionar el diagnóstico histológico de las biopsias de médula ósea en

pacientes con neoplasias mieloproliferativas con el diagnóstico final realizado en base al correlato clínico y pruebas de laboratorio, de acuerdo con los criterios de la OMS.

### **Materiales y Métodos:**

- Diseño del estudio: Estudio descriptivo retrospectivo (Serie de Casos)
- Población: Todas las biopsias de médula ósea informadas como neoplasias mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis primaria y leucemia mieloide crónica) registradas en el Servicio Universitario de Apoyo de Hematología (SUA) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, así como la información clínica y de laboratorio de los respectivos pacientes, que se encuentra en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- Periodo de estudio: De enero del 2014 hasta enero del 2016.
- Criterios de inclusión: Todas las biopsias reportadas como neoplasias mieloproliferativas en el periodo de estudio.
- Criterios de exclusión: Se excluyeron las muestras que por algún motivo no se encontraban en el archivo al momento de la investigación (usualmente préstamo de láminas a los pacientes, que no fueron devueltas).
- Metodología: Tras la recolección de las muestras se procedió a darles un valor numérico para su identificación (Muestra 01, Muestra 02, etc.) y se revisaron las mismas al microscopio óptico (teñidas con hematoxilina-eosina y reticulina), esta revisión fue de forma ciega, ya que el evaluador no conoce el diagnóstico final ni los datos clínicos del paciente. Se utiliza una tabla de recolección de datos creado para la investigación, tomando en cuenta los parámetros histológicos comúnmente

utilizados para la evaluación de biopsias de médula ósea en casos de neoplasias mieloproliferativas [7]. En base a los resultados del análisis de la muestra se elaboró un diagnóstico histológico probable y se correlacionaron con los diagnósticos finales. A su vez se procedió a describir los parámetros histológicos de más alta prevalencia en las entidades estudiadas.

- Variables:
- Serie megacariocítica
- Cantidad de megacariocitos: variable independiente cualitativa ordinal.

Se define como el número de megacariocitos que se visualizan como promedio en la muestra a examinar con un aumento de 40X. Esta podrá ser descrita como normal (2 a 5 megacariocitos por campo) o aumentado (+/++/+++) dependiendo la experiencia del observador con el aproximado que cada cruz (+) indica tres veces el valor normal [8].

- Relación núcleo-citoplasma: variable independiente cuantitativa discreta

Se define como la relación que existe entre el tamaño del núcleo con respecto a la del citoplasma. Esta relación puede ser menor de 0.5 o mayor a 0.5 [9].

- Lobulación nuclear: variable cualitativa nominal dicotómica

Se define como la característica del núcleo de tener lobulaciones. Estas pueden describirse como un núcleo con lobulación normal, núcleo hipolobulado o núcleo hiperlobulado [9].



- Núcleos Desnudos: variable independiente cualitativa nominal dicotómica  
Se define como la presencia del núcleo sin presencia del citoplasma debido a la destrucción celular ocasionada por una enfermedad o por el procesamiento de una muestra. Estos pueden estar presentes o no [9].
- Formas pequeñas: variable independiente cualitativa nominal dicotómica  
Se define como megacariocitos por debajo del tamaño habitual para el promedio de los observados en la muestra. Estas pueden estar presentes o no [9].
- Formas gigantes: variable independiente cualitativa nominal dicotómica  
Se define como megacariocitos por encima del tamaño habitual para el promedio de los observados en la muestra. Estas pueden estar presentes o no. [9]
- Cromatina hipercromática: variable independiente cualitativa ordinal  
Se define como al aumento de la condensación de la cromatina lo cual permite su mayor coloración y visualización. Esta puede estar presente (+/++/+++)  
dependiendo de la experiencia del observador o no. [9]
- Serie Eritroide:
  - Cantidad de precursores eritroides: variable independiente cualitativa ordinal  
Se define como el número de eritrocitos que se visualizan como promedio en la muestra a examinar con un aumento de 40X.; Esta podrá ser descrita como normal o aumentada (+/++/+++)  
dependiendo la experiencia del observador [9].
  - Celularidad: variable independiente cuantitativa continua  
Se define como la proporción de todos los elementos hematopoyéticos respecto al total del tejido evaluado (incluye elementos hematopoyéticos y tejido adiposo). Se expresa en forma de porcentaje. Los valores normales varían de modo inverso a la

edad del paciente, considerándose normal una celularidad del 90% en un niño de 10 años, 50% en un adulto de 50 años y 10% en un adulto mayor de 90 años [9].

- Presencia de blastos: variable independiente cualitativa ordinal

Se define como la observación de formas inmaduras en la observación de la muestra. Estos pueden no observarse o estar presentes (+/++/+++) basado en la experiencia del observador [9].

- Fibras de reticulina: variable independiente cualitativa ordinal

Se define como la visualización de fibras de reticulina tras la coloración para reticulina de cada muestra. Para la valoración se utiliza la escala de la European Myelofibrosis Network/Organización Mundial de la Salud (EUMNET/OMS) que gradúa la fibrosis en: MF0, MF1, MF2, MF3 [10].

## **Resultados:**

Se obtuvieron 46 casos de los archivos del Servicio de Apoyo Universitario de Hematología de los cuáles se excluyeron 8 por no contar con láminas ni taco de la biopsia en el archivo; de estos 38 casos todos contaban con la coloración de hematoxilina-eosina y 36 contaban con la coloración de reticulina. Todas las muestras obtenidas contaban con pruebas moleculares para el diagnóstico.

Dentro de la distribución de los casos clasificados en base al diagnóstico final se obtuvo que el 53% (n=20) de las muestras correspondían a leucemia mieloide crónica, 18% (n=7) mielofibrosis primaria, 18% (n=7) trombocitemia esencial y 11% (n=4) policitemia vera [Gráfico 1].

Con respecto a la hipercromía de los megacariocitos el 100% de las muestras de trombocitemia esencial (n=7) y mielofibrosis (n=7) la presentan, mientras que solo se encuentra presente en el 75% (n=15) de casos de leucemia mieloide crónica y en el 50% (n=2) de casos de policitemia vera.

El 100% (n=7) de las muestras de trombocitemia esencial presentan hiperlobulación nuclear de los megacariocitos sin embargo solo se observó esta característica en una muestra de mielofibrosis.

La presencia de núcleos desnudos se encuentra en el 75% (n=16) de las muestras de policitemia vera seguida por los casos de mielofibrosis primaria donde en el 71.4% (n=5) de los casos se encontraba presente.

Las formas pequeñas de los megacariocitos se encuentran presentes en el 75% (n=15) de láminas de leucemia mieloide crónica mientras solo están presentes en el 28.5% (n=2) de trombocitemia esencial [Gráfico 2].

Las formas gigantes de los megacariocitos también son más predominantes en la leucemia mieloide crónica en un 80% (n=16) así como son más escasas en la trombocitemia esencial donde solo se observó en el 28.5% (n=2) de los casos.

La distribución de la hipercromía de los megacariocitos es relativamente similar en las cuatro entidades; sin embargo, destaca que la mayor hipercromía se encontró en las muestras de mielofibrosis primaria donde el 71.4% (n=5) de ellas poseen una intensa hipercromía catalogada como tres cruces (+++).

En la relación núcleo/citoplasma el 100% (n=4) de las muestras de policitemia vera mantienen una relación menor al 0.5 así como el 85.7% (n=6) de láminas de trombocitemia esencial [Gráfico 3].

Los resultados de la serie eritroide muestran que solo en el 15% (n=3) de muestras de leucemia mieloide crónica se presentaba una expansión de los precursores de la serie eritroide; a su vez, esta característica no fue observada en ninguna muestra de mielofibrosis primaria.

El 100% (n=4) de muestras de policitemia vera contenían blastos en poca cantidad (menor al 5%) y en el 85% (n=17) de muestras de leucemia mieloide crónica se pudieron observar blastos en porcentaje variable, pero cabe resaltar que en 5 de ellas se observó blastos por encima del 25%.

No se observaron blastos en las muestras de trombocitemia esencial y solo se encontró blastos en poca cantidad (menor al 5%) en una muestra de mielofibrosis primaria. [Gráfico 4].

Con respecto a la celularidad, el promedio en el caso de la trombocitemia esencial es de 47.80% (90%-20%). La evaluación de la celularidad en las muestras mielofibrosis primaria se vio limitada por la presencia de fibrosis salvo en una única muestra donde se encontró una celularidad del 90%.

El diagnóstico final y el histopatológico concuerdan en el 57.8% (n=22) de las muestras con una prueba de chi cuadrado de Pearson de: 41.93. Los diagnósticos más fiables son leucemia mieloide crónica con un 65% (n=13) y mielofibrosis primaria con un 85.7%

(n=6). Solo una muestra de mielofibrosis primaria fue reportada histológicamente como leucemia mieloide crónica [Foto 1].

Se obtuvo un gran margen de error en los diagnósticos de policitemia vera donde el diagnóstico solo concordó en 2 muestras (50%) y en las muestras de trombocitemia esencial donde se vio concordancia en una única muestra. [Tabla 1].

En relación con la coloración de reticulina el 75% (n=15) de las muestras de leucemia mieloide crónica presentan positividad en algún grado; sin embargo, el grado MF1 es más predominante en estas muestras estando en el 60% (n=12) de las láminas.

Con respecto a las muestras de trombocitemia esencial solo el 28.4% (n=2) de las muestras mostraba positividad a la prueba, pero cabe resaltar que una de estas es la única muestra catalogada como MF3.

El 100% (n=7) de las láminas de mielofibrosis primaria dieron positivo a la prueba de reticulina entre los grados MF1 y MF2; y el 50% (n=2) de las muestras de policitemia mostraron positividad a la prueba con una categoría MF2 [Foto 2].

Cabe resaltar que 2 de las muestras (una perteneciente a mielofibrosis primaria y otra a leucemia mieloide crónica) no contaban con la coloración de reticulina y no se disponía de los bloques de parafina para realizar una nueva coloración.

### **Discusión:**

Tras la evaluación de las 38 láminas del estudio y su respectiva caracterización se evidencian pocas diferencias importantes entre los 4 diagnósticos planteados en el estudio.

Durante la evaluación de las muestras 4 de ellas fueron revisadas solo con la observación del coágulo enviado ya que no se obtuvieron muestras de biopsia de médula ósea.

El primer dato que se puede extraer es la alta prevalencia de leucemia mieloide crónica dentro de las neoplasias mieloproliferativas siendo este el diagnóstico mayoritario de las muestras evaluadas tal como es señalado en la literatura internacional [10,11].

En la caracterización de los megacariocitos la hiperlobulación nuclear nos da una marcada diferencia entre trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria siendo ésta una característica ya descrita en la trombocitemia esencial [13]; así mismo la presencia de núcleos desnudos se observa de forma más prevalente en la mielofibrosis primaria.

Si bien la hiperplasia de megacariocitos se encuentra distribuida de forma diversa entre las 4 entidades estudiadas una marcada hiperplasia catalogada como tres cruces (+++) se observa con más prevalencia en el diagnóstico de trombocitemia esencial [Gráfico 5]; lo mismo pasa con la hipercromía de los megacariocitos que se observa con mayor prevalencia en la mielofibrosis primaria cuando es marcada y por ende catalogada como tres cruces (+++) [Gráfico 6].

La evaluación del tamaño de los megacariocitos no aparenta brindar información que nos ayude a discernir entre los diagnósticos evaluados; sin embargo, contrario a lo revisado en publicaciones anteriores donde una característica de la trombocitemia esencial son las formas gigantes en nuestro estudio la trombocitemia esencial posee la menor proporción de estas formas gigantes observadas en el 28.5% (n=2) de las muestras. Por otro lado, megacariocitos pequeños e hipolobulados observados con mayor frecuencia en la leucemia mieloide crónica es una característica que concuerda con la bibliografía revisada [13].

La expansión de precursores de la serie eritroide se ve con menos prevalencia en las muestras de mielofibrosis primaria, así como la presencia de blastos se observa menos en el diagnóstico de trombocitemia esencial; sin embargo, resaltamos la importancia de evaluar este último parámetro junto con la evaluación del aspirado de médula ósea (siendo este último un mejor método para su observación), y la limitación de la biopsia de médula ósea para poder cuantificar de forma adecuada el porcentaje de blastos [12,13].

En cuanto a la evaluación de la coloración de reticulina la positividad se observa con mayor prevalencia en el diagnóstico de mielofibrosis tal cual lo resalta la literatura. Por el contrario, una reticulina negativa se observa con mayor prevalencia en el diagnóstico de trombocitemia esencial; sin embargo, es importante señalar la posibilidad que se hayan evaluados casos de trombocitemia esencial en progresión a mielofibrosis siendo estas las muestras que daban positivas a la coloración de reticulina. La gran variabilidad en el grado de coloración de reticulina entre los diagnósticos es un dato que concuerda con la literatura, pero resalta que el mayor grado de positividad a la coloración de reticulina se haya observado en trombocitemia esencial y no en mielofibrosis primaria, esto también apoya la hipótesis que algunos de los casos evaluados de trombocitemia esencial se encontraban en progresión a mielofibrosis; así mismo, otro factor que se evaluó fue la edad del paciente frente al grado de mielofibrosis que presentaban debido a que es mucho más probable que pacientes con larga evolución de su enfermedad presenten mayor grado de mielofibrosis; esto también explica de alguna manera por qué se obtuvo el mayor grado de coloración de reticulina en un paciente con el diagnóstico de trombocitemia esencial de larga data [13, 14, Tabla 3].

En la correlación del diagnóstico histológico con el diagnóstico final resalta la dificultad para diferenciar trombocitemia esencial de policitemia vera; este es un dato que difiere de la literatura revisada en la cual se recalca que la mayor discrepancia entre diagnósticos se encuentra entre mielofibrosis primaria y trombocitemia esencial [15].

La correlación entre los diagnósticos en este estudio se ha visto limitada ya que el diagnóstico histológico solo brinda un criterio mayor en la trombocitemia esencial y en la mielofibrosis primaria y un criterio menor en la policitemia vera; sin embargo, la importancia de este estudio se encuentra en la posibilidad de diagnosticar estas entidades cuando por diferentes motivos no se cuenta con métodos moleculares, los cuales completan los criterios diagnósticos. A su vez se debe recordar la importancia de la evaluación de parámetros clínicos y de laboratorio junto con la biopsia de médula ósea y pruebas moleculares para poder tener un acercamiento diagnóstico más certero.

Se realizó el análisis estadístico de la correlación entre el diagnóstico histopatológico y el diagnóstico final mediante la prueba de chi cuadrado de Pearson obteniendo un valor por encima del estimado lo que podría significar que la evaluación del observador sí influye en la diferencia de los diagnósticos lo cual era esperable teniendo en cuenta la subjetividad de los parámetros evaluados.



## **Conclusiones:**

Se encontró que existe mayor concordancia diagnóstica en los casos de mielofibrosis primaria y leucemia mieloide crónica; así mismo se observó menor concordancia diagnóstica en policitemia vera y trombocitemia esencial.

El estudio muestra una marcada variabilidad en las características morfológicas de los megacariocitos en las neoplasias mieloproliferativas. No se pudo observar una característica morfológica que defina de forma exclusiva uno de los diagnósticos evaluados; sin embargo, cuando evaluamos conjuntamente todas las características parece haber un perfil que define la diferencia entre trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

## **Declaración de conflictos de interés y financiamiento:**

En este estudio no existen conflictos de interés por parte del investigador principal ni del asesor; a su vez al no haber otros participantes en el estudio tampoco hay conflictos de interés por parte de terceras personas; así mismo este estudio fue autofinanciado por lo cual consideramos tampoco existen conflictos financieros por parte de los investigadores u otros.

## **Bibliografía**

1. Cantú O. Neoplasias Mieloproliferativas: policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis. En: Jaime J, Almaguer D, editores. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 4 edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 2015. P 1236-1258
2. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J. Clin. Oncol.* 2011. 29 (5): 573–582
3. Spivak J. Myeloproliferative Neoplasm. Review Article. *N Engl J Med* Jun 2017; 376:2168-2181.

4. Klampfl T, Gisslinger H, Cazzola M, Kralovics R. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2379-90. doi: 10.1056/NEJMoa1311347. Epub 2013 Dec 10.
5. Vardiman J, Thiele J, Arber D, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood*. 2009. 114: 937– 951
6. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms. A contemporary review. *JAMA Oncol*. 2015. 1(1):97–105.
7. Thiele J, Kvasnicka H, Orazi A. Bone marrow histopathology in Myeloproliferative disorders. Current diagnostic approach. *Seminars in hematology*. 2015. 42(4): 184-195.
8. Franco C. Estudio histológico de médula ósea. *Actas de reuniones clínicas. Medwave*. Mar 2002. 2(2). E2447. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/medula/medulaosea/2447>
9. Anderson S, Keila P. *Atlas de Hematología de Anderson*. 2 edición. Peru. Amolca, actualidades médicas. 2014
10. Montes-Moreno S, Acevedo A, Rozman M, y col. Evaluación sistemática de la biopsia de médula ósea en casos de sospecha de mielofibrosis primaria. Propuesta de informe diagnóstico estandarizado. Consenso de expertos de las SEAP/SEHH. *Revista Española de Patología*. 2014. 47(4):210-217.
11. Chauffaille M. Myeloproliferative neoplasm: a review of diagnostic criteria and clinical aspects. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. [Internet]. 2010 [cited 2018 June 18]; 32(4): 308-316. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttextpid=S151684842010000400008&Ing=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttextpid=S151684842010000400008&Ing=en). Epub Aug 20, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000091>.
12. Tefferi A, Skoda R & Vardiman J. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nature Reviews Clinical Oncology* 6. 627-637. 2009.
13. Tovar-Bovadilla J y Ortiz-Hidalgo C. Utilidad de la biopsia de Médula Ósea (MO) en el diagnóstico de la Neoplasias Mieloproliferativas (NMP). *Gac Med Mex* 2016; 152; 407-18
14. Schalling M, Gleis, A, Gisslinger H et al. Essential thrombocythemia vs. pre-fibrotic/early primary myelofibrosis: discrimination by laboratory and clinical data. *Blood Cancer Journal* 7. Article number 643. Dec 2017
15. Alvarez A, Ancochea A, García M y col. WHO-histological criteria for myeloproliferative neoplasms: reproducibility, diagnostic accuracy and correlation with gene mutations and clinical outcomes. *Br J Haematol*. 2014 Sep;166(6):911-9. doi: 10.1111/bjh.12990. Epub 2014 Jun 24.

**Anexos:**

Gráfico 1:

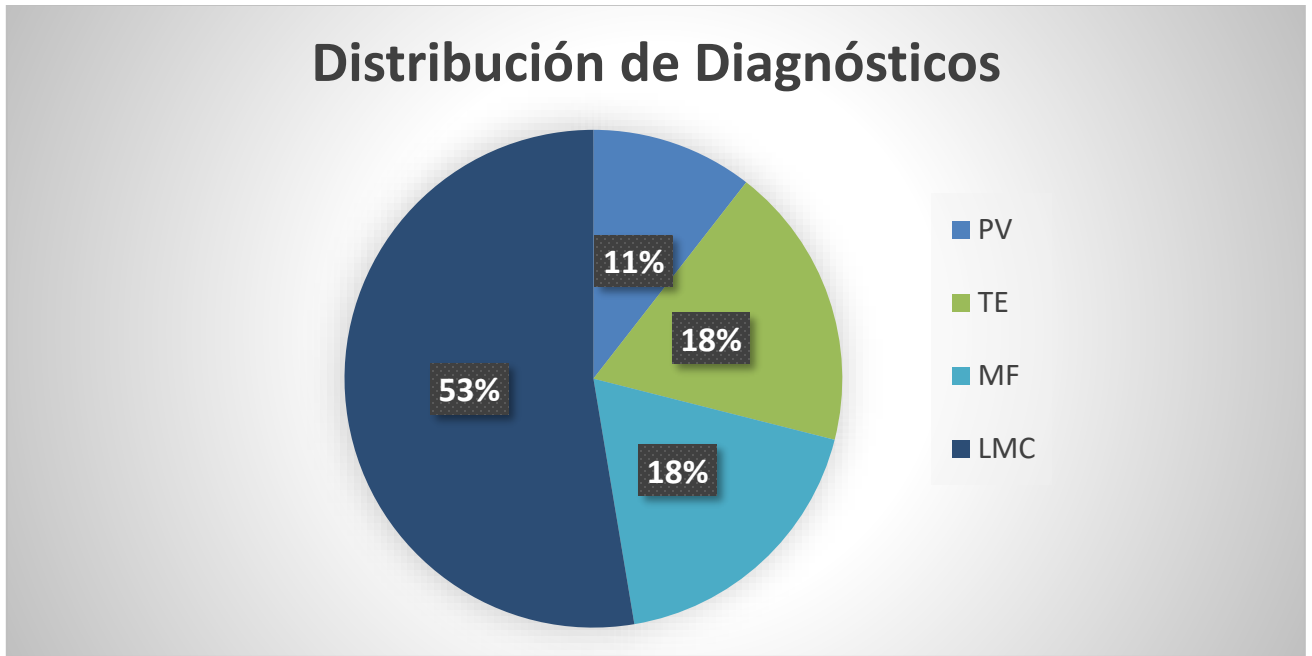


Gráfico 2:

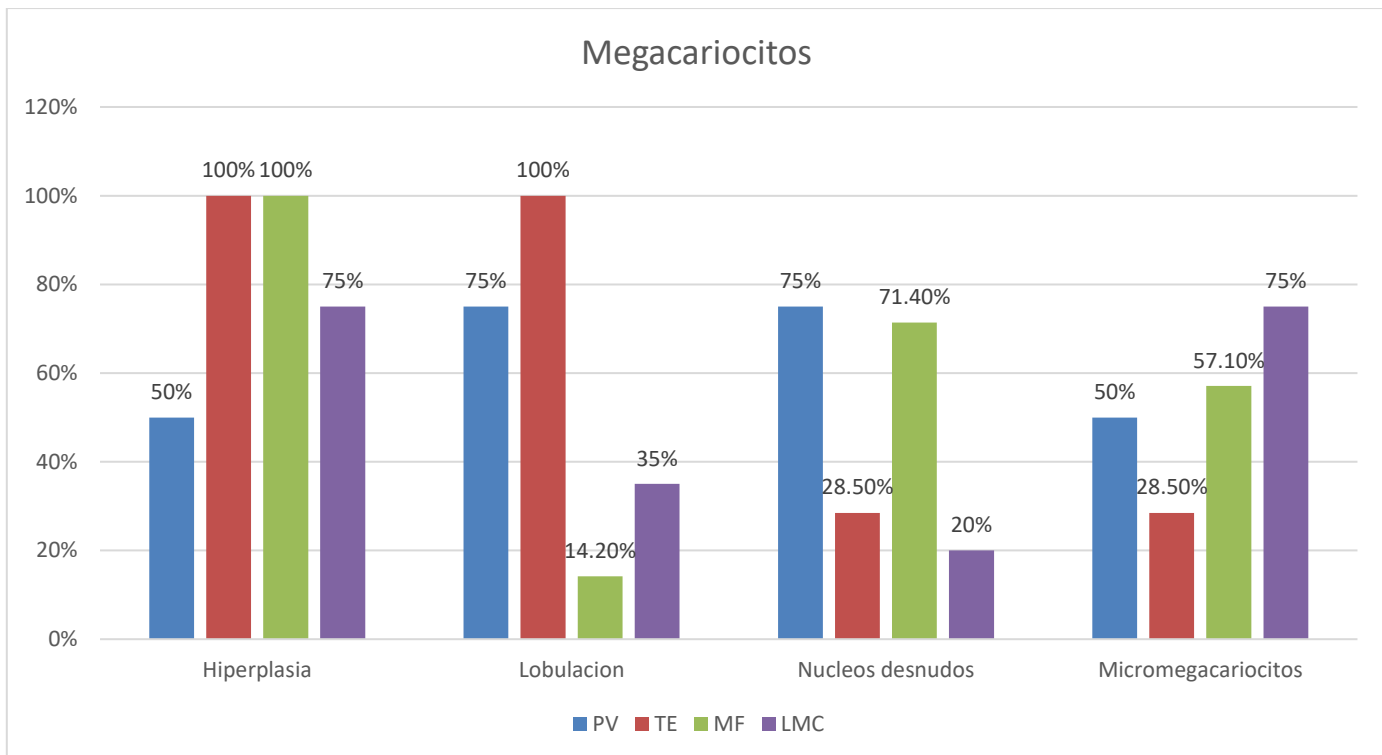


Gráfico 3:

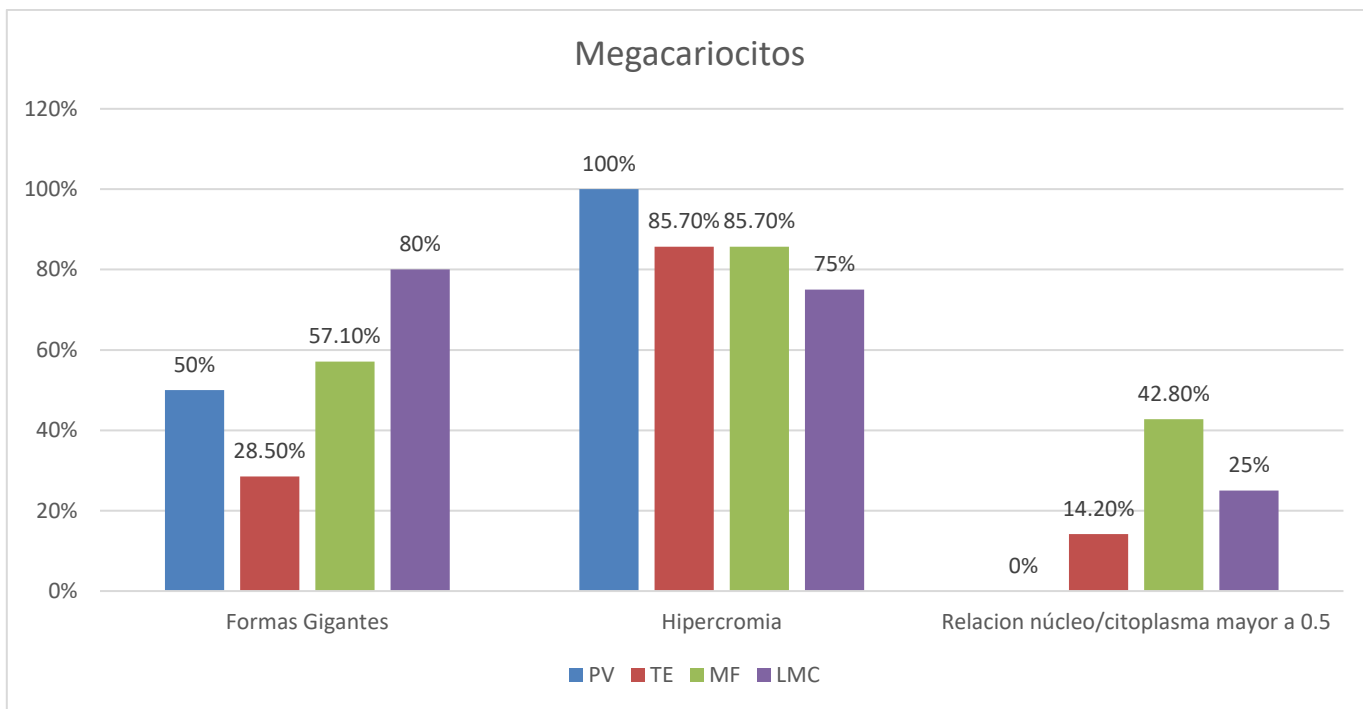


Gráfico 4:

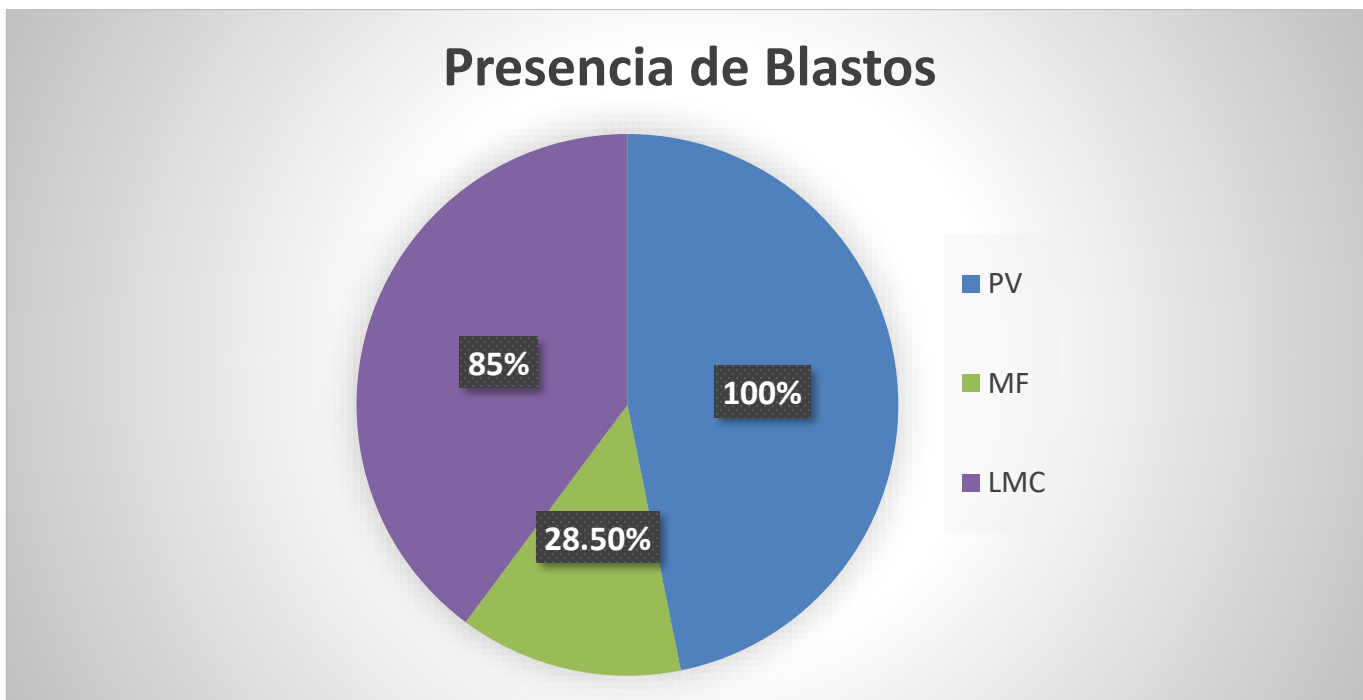


Foto 1: Caso de mielofibrosis primaria catalogado como leucemia mieloide crónica

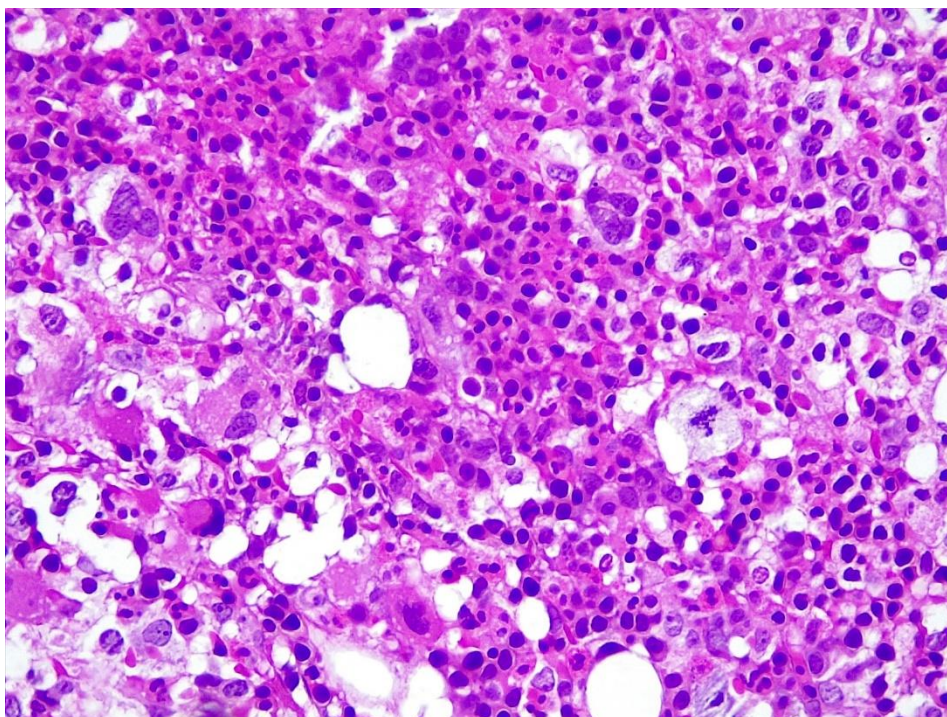


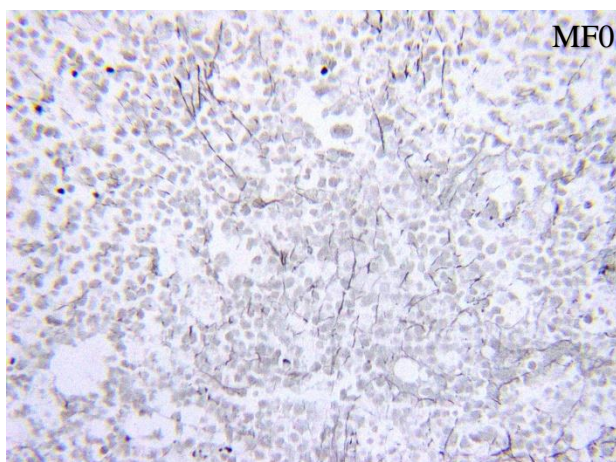
Tabla 1: Diagnóstico Histopatológico vs Diagnóstico final

<b>DH \ DF</b>	<b>PV</b>	<b>TE</b>	<b>MF</b>	<b>LMC</b>
<b>PV</b>	2	1	0	1
<b>TE</b>	6	1	0	0
<b>MF</b>	0	0	6	1
<b>LMC</b>	2	3	2	13

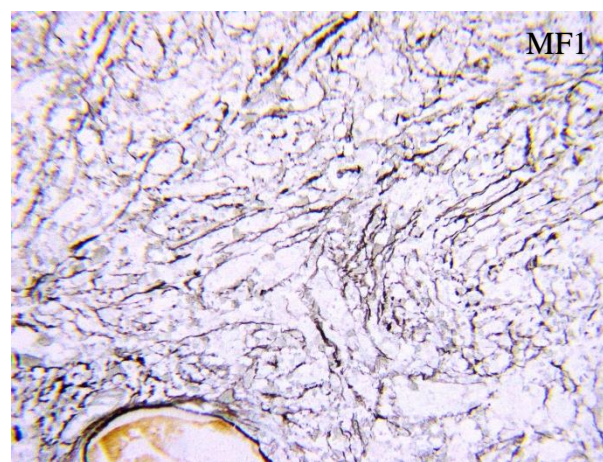
Tabla 2: Grado de coloración de reticulina

	MF0	MF1	MF2	MF3
PV	1	0	2	0
TE	5	0	1	1
MF	0	4	3	0
LMC	4	12	3	0

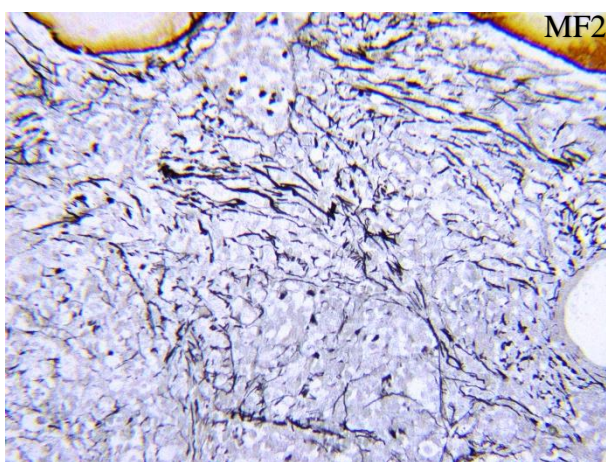
Foto 2: Grados de coloración de reticulina en nuestros casos



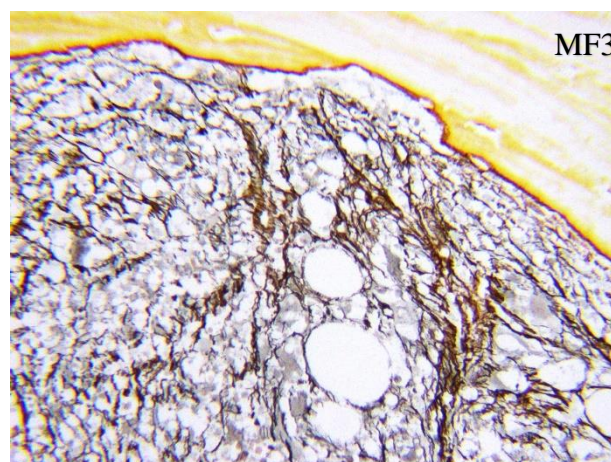
Caso de leucemia mieloide crónica



Caso de mielofibrosis



Caso de leucemia mieloide crónica



Caso de trombocitemia esencial

Gráfico 5:

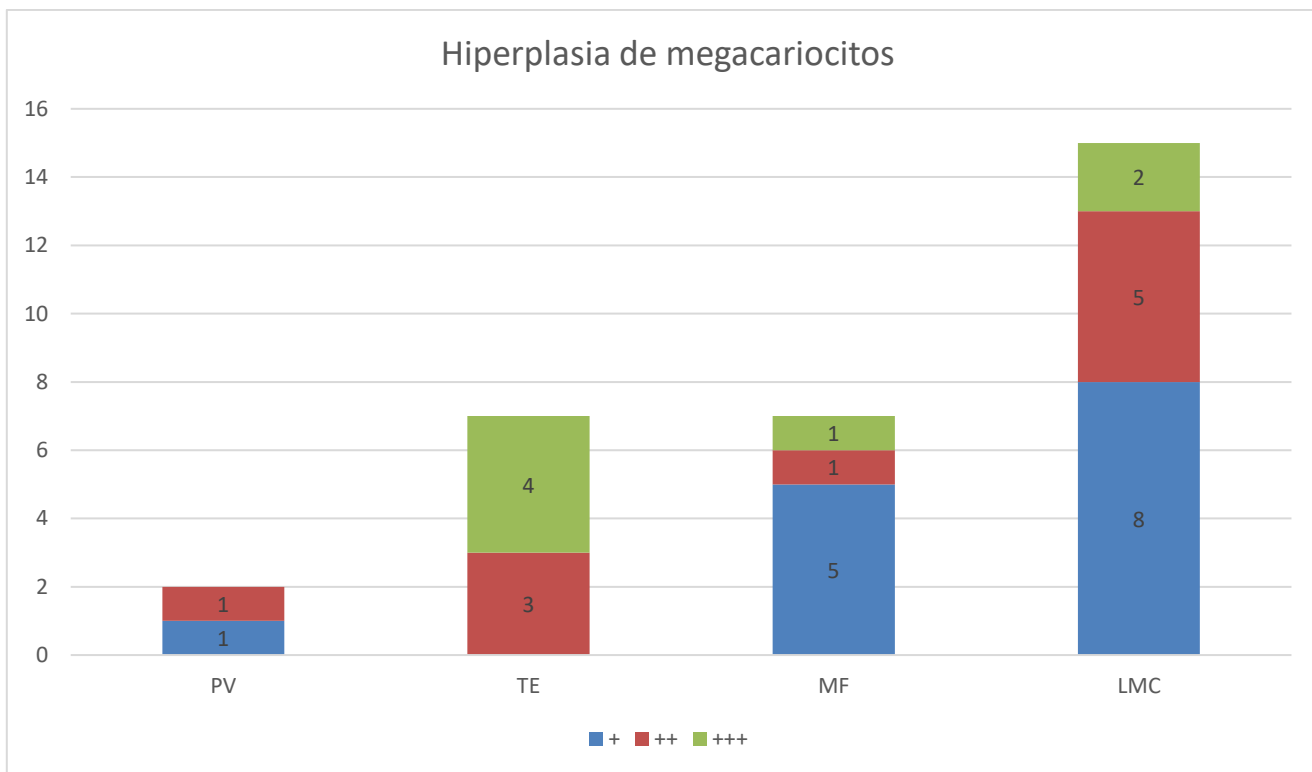


Gráfico 6:

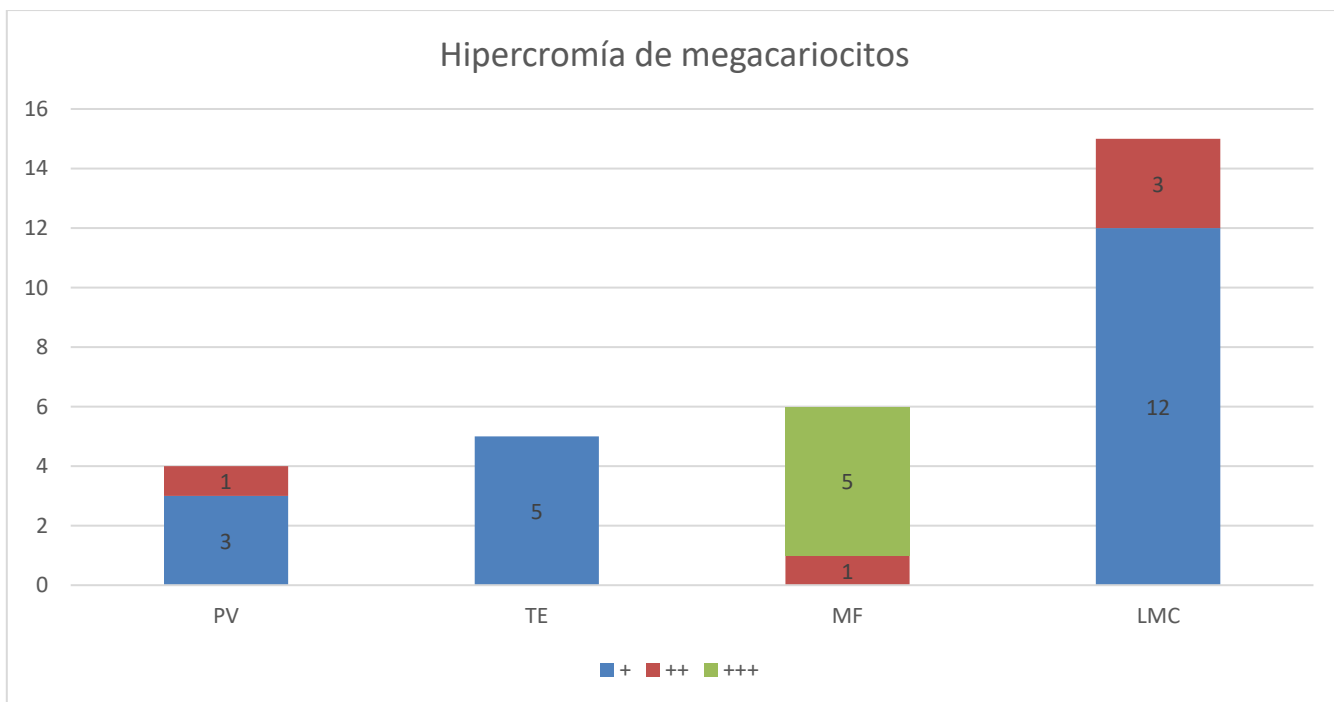


Tabla 3: Relación edad y prueba de reticulina

Muestra	Dx	Edad	Reticulina
Muestra 01	PV	70	MF0
Muestra 02	PV	55	MF0
Muestra 03	PV	70	MF2
Muestra 04	PV	62	MF2
Muestra 05	TE	70	MF2
Muestra 06	TE	18	MF0
Muestra 07	TE	63	MF0
Muestra 08	TE	65	MF0
Muestra 09	TE	63	MF0
Muestra 10	TE	23	MF0
Muestra 11	TE	84	MF3
Muestra 12	MF	56	MF2
Muestra 13	MF	66	MF1
Muestra 14	MF	53	MF2
Muestra 15	MF	80	MF1
Muestra 16	MF	73	MF2
Muestra 17	MF	78	-
Muestra 18	MF	44	MF1
Muestra 19	LMC	78	MF0
Muestra 20	LMC	77	MF1
Muestra 21	LMC	21	MF2
Muestra 22	LMC	31	MF1
Muestra 23	LMC	24	MF1
Muestra 24	LMC	58	MF1
Muestra 25	LMC	28	MF2
Muestra 26	LMC	39	MF2
Muestra 27	LMC	34	MF1
Muestra 28	LMC	27	MF0
Muestra 29	LMC	75	MF1
Muestra 30	LMC	55	MF1
Muestra 31	LMC	42	MF0
Muestra 32	LMC	65	MF1
Muestra 33	LMC	41	MF0
Muestra 34	LMC	71	MF1
Muestra 35	LMC	50	-
Muestra 36	LMC	45	MF1
Muestra 37	LMC	71	MF1
Muestra 38	LMC	47	MF1